

Délétion Du Gène Histidine Riche Proteine-2 Du *Plasmodium falciparum* en République Démocratique Du Congo.

(Cas De La Province Du Haut-Katanga Et De La Ville-Province De Kinshasa)

Ngoy Nsenga O.¹, Ndete Lusenge N.¹, Kimuni Kamona C.¹, Numbi Mwema G.¹,
Imponge Joel², Mumba Ngoyi D.³

¹(Département De Laboratoire, Institut Supérieur Des Techniques Médicales De Lubumbashi, RD Congo)

²(Unité de biologie moléculaire/ Institut National des Recherches Biomédicales, RD Congo)

³(Département de parasitologie / Université de Kinshasa, RD Congo)

Résumé:

Contexte : Selon l'OMS, la RDC est le deuxième pays africain le plus touché par le paludisme en 2017 avec 15 millions des personnes affectées et environs 27500 décès après le Nigeria. Le TDR à HRP-2 identifie toutes les infections à *P. falciparum* dans les globules rouges. Dans la région pacifique de l'Asie, en Inde, au Madagascar, au Rwanda et en Ouganda, des études ont montrés que certaines souches de plasmodiums manquaient le gène codant l'HRP-2. La délétion des gènes codant l'HRP-2 amène à des faux-négatifs de TDR-HRP2. L'étude vise à déterminer la proportion de souches de *P. falciparum* dépourvues du gène *pfhrp2* associé au TDR-HRP2.

Matériels et Méthodes : C'est une étude descriptive transversale qui s'étend sur une période allant de mai à septembre 2018. Les échantillons ont été prélevés dans la province du Haut-Katanga à Lubumbashi et à KAPOLOWE, plus précisément à l'HGR/KAPOLOWE, à l'HGR/GECAMINES et à l'HGR/KENYA ; ainsi que dans la ville-province de Kinshasa, plus précisément au Centre Hospitalier LISUNGI, à l'Hôpital Provincial de KALEMBELEMBE et à l'Hôpital General de KINGASANI en République Démocratique du Congo. L'échantillonnage était exhaustif avec 693 cas, dont 353 à Kinshasa et 340 au Haut-Katanga.

Résultats : Sur les 693 cas, il y avait 31 cas (16,3%) de faux négatifs de TDR-HRP2, dont 26 cas (83,9%) de délétion du gène *pfhrp2*. La proportion de cas de délétion s'élève à 100% au Haut-Katanga, soit 11 cas sur 11 ; contre 75% à Kinshasa, soit 15 cas sur 20.

Conclusion : Le TDR à base de protéine HRP-2 en RDC présente une défaillance dans le diagnostic du paludisme suite à la délétion de gènes codant pour les protéines HRP-2.

Mots-clés: TDR-HRP2; *pfhrp2*; Délétion; Goutte épaisse; PCR.

Abstract:

Background: According to the WHO, the DRC is the second African country most affected by malaria in 2017 with 15 million people affected and around 27,500 deaths after Nigeria. The HRP-2 RDT identifies all *P. falciparum* infections in red blood cells. In the Pacific region of Asia, India, Madagascar, Rwanda and Uganda, studies have shown that certain strains of plasmodia lack the gene encoding HRP-2. The deletion of the genes encoding HRP-2 leads to false-negatives of HRP-2 RDT. The study aims to determine the proportion of *P. falciparum* strains lacking the *pfhrp2* gene associated with HRP-2 RDT.

Materials and methods: It is a cross-sectional descriptive study which extends over a period from May to September 2018. The samples were taken in the Haut-Katanga province in Lubumbashi and KAPOLOWE, more precisely at the HGR / KAPOLOWE, in the HGR / GECAMINES and the HGR / KENYA; as well as in the city-province of Kinshasa, more precisely at the LISUNGI Hospital Center, at the Provincial Hospital of KALEMBELEMBE and at the General Hospital of KINGASANI in the Democratic Republic of Congo. The sampling was exhaustive with 693 cases, including 353 in Kinshasa and 340 in Haut-Katanga.

Results: Of the 693 cases, there were 31 cases (16.3%) of false negative HRP-2 RDT, including 26 cases (83.9%) of deletion of the *pfhrp2* gene. 100% in Haut-Katanga, or 11 out of 11 cases; against 75% in Kinshasa, or 15 cases out of 20.

Conclusion: RDT based on the HRP-2 protein in the DRC presents a failure in the diagnosis of malaria following the deletion of genes encoding the HRP-2 proteins.

Keywords: HRP-2 RDT; *pfhrp2*; Deletion; Tick drop; PCR.

Date of Submission: 02-06-2021

Date of Acceptance: 15-06-2021

I. Introduction

L'Organisation mondiale de la Santé estime que la moitié de la population mondiale, vivant en zone d'endémie, est concernée par le risque de paludisme, considéré à ce jour comme la maladie parasitaire la plus fréquente chez l'Homme. Les deux espèces de parasites, *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* sont les principales responsables de la mortalité liée au paludisme, estimée à 627 000 décès par an, qui touche majoritairement les enfants de moins de 5 ans en Afrique subsaharienne¹. Environ 90 % de l'ensemble des décès par paludisme surviennent en Afrique subsaharienne et 77 % concernent des enfants de moins de 5 ans. Le paludisme reste endémique dans 104 pays et, si le diagnostic parasitologique se développe, la plupart des cas présumés ne sont pas encore confirmés correctement, ce qui entraîne une surconsommation de médicaments antipaludiques et un mauvais suivi de la maladie². Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolytante due à la présence, au développement et à la multiplication dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis par la piqûre infectante d'un moustique anophèle femelle de la famille des *Culicidae*. Cette pathologie représente une charge financière énorme pour les populations et par conséquent la maladie constitue un obstacle au développement des pays concernés, notamment en Afrique. Pour toutes ces raisons, la lutte contre le paludisme constitue, avec la lutte contre le SIDA et la tuberculose, un des « Objectifs Du Millénaire » définis par les Nations-Unies, et le « Fond Mondial » est destiné à approvisionner les pays demandeurs en médicaments³. Près de 85% des décès dus au paludisme dans le monde en 2018 ont été concentrés dans 20 pays de la région Afrique de l'OMS et en Inde. Le Nigeria a représenté à lui seul près de 24% de ces décès, suivi par la République Démocratique du Congo avec 11%, la Tanzanie avec 5%, ainsi que l'Angola et le Mozambique avec 4% chacun⁴. Pour éviter l'apparition des cas de résistance aux antipaludéens et d'optimiser une bonne prise en charge tout en préconisant une utilisation efficiente des médicaments, l'OMS recommande la confirmation parasitologique de la présence de *Plasmodium* avant l'instauration du traitement. Un diagnostic rapide et correct est indispensable afin d'envisager un traitement efficace et optimal. Plusieurs techniques sont disponibles pour diagnostiquer le paludisme chez les patients fébriles dans les milieux endémiques⁵. La goutte épaisse (GE) est le gold standard du diagnostic biologique du paludisme, mais elle exige un personnel compétent, un équipement performant, une bonne qualité du réactif, ainsi que de l'électricité. Les tests de diagnostic rapide (TDR) furent développés dans les années 1990 et accueillis avec un grand enthousiasme afin d'améliorer le diagnostic du paludisme en zone d'endémie⁶. Ils ont ainsi joué un rôle prépondérant dans les victoires acquises sur la maladie lors des dernières décennies. Le principal avantage des TDR est leur rapidité d'utilisation, la facilité d'interprétation des résultats, leur faible coût et le fait que leur usage ne requiert ni équipement électrique, ni aménagements de laboratoire. Ces TDR présentent cependant certaines limites, mises en avant par de nombreuses études, en particulier pour diagnostiquer/dépister les porteurs asymptomatiques qui présentent le plus souvent de très faibles parasitemies⁷. Les TDR sont faciles et rapides d'emploi (moins de 20 minutes), relativement moins chers, et ne nécessitent pas une source d'électricité ni une formation poussée des manipulateurs. Dans ce contexte, l'utilisation de ces tests en RDC est devenue incontournable, surtout dans des centres hospitaliers périphériques. Selon les rapports de l'OMS, en 2014, les TDR ont représenté 71% des tests de diagnostic exécutés en Afrique subsaharienne⁸. L'essor important du marché des TDR et leur importance dans la réussite de la politique d'élimination/éradication du paludisme rend essentiel de posséder des critères de sélection sévères afin d'évaluer la qualité des produits et ainsi orienter les choix d'approvisionnement des Programmes Nationaux de Contrôle du Paludisme dans le monde. Pour cela, l'OMS et l'UNICEF ont mis en place des sessions annuelles d'évaluation des TDR proposés par les fabricants. L'implémentation des TDR doit être méticuleusement planifiée à toutes les échelles, de la coordination centrale à la formation communautaire, avant toute tentative d'application sur le terrain. Elle doit suivre un calendrier clair, efficace, basé sur les données récoltées en amont dans la zone d'endémie concernée. Dans ce cadre, les résultats du programme d'évaluation annuel des TDR, lancé par l'OMS et l'UNICEF, permettent des décisions d'achat raisonnées et stimulent, par la même occasion, l'amélioration de la qualité de fabrication des TDR⁹. Dans les milieux reculés où la microscopie n'est pas de mise, le TDR constitue un outil permettant la prise en charge précoce et rapide des malades. Son utilisation est simple et facile, ne demandant qu'une petite formation en vue d'une interprétation. Sa sensibilité et sa spécificité dépendent des antigènes utilisés. Du fait de son seuil de détection élevé, évalué à 100 parasites/ μ L, le TDR spécifique de HRP2 est très sensible en cas d'infection aiguë par *P. falciparum* mais présente un intérêt limité pour les interventions de pré-élimination chez les porteurs asymptomatiques¹⁰. D'autre part, un effet prozone a été observé lors de l'utilisation de TDR détectant HRP2 : des effets de faux négatifs ou faibles positifs ont été induits par un excès d'antigènes dû à une forte parasitemie. Ce phénomène est dû à un défaut de formation du complexe antigène - anticorps marqué qui ne sera donc pas ou moins capté par l'anticorps fixe et donc moins détecté¹¹. La protéine HRP2 persiste dans le sang jusqu'à deux semaines après le traitement antipaludéen. Elle induit alors un taux de faux positifs important chez les patients guéris, ayant contracté une pathologie aux symptômes fébriles semblables au paludisme. Il n'est donc pas possible de surveiller la clairance parasitaire et de détecter précocement l'efficacité du traitement. Cela peut compromettre le rapport coût/efficacité de ces tests¹². Le polymorphisme observé au sein des séquences

répétées du gène Pf HRP2 pourrait être la cause de la grande variation de sensibilité des TDR entre des isolats provenant du même pays et entre des isolats de pays différents¹³. Dans une étude menée au Sénégal en 2014, 29 polymorphismes d'un seul nucléotide, des insertions et des délétions ont été détectés au sein des séquences de motifs répétés, utilisées comme épitopes. La diversité nucléotidique observée est semblable à celle des gènes hautement polymorphiques comme le gène msp1 (merozoïte surface protein 1), impliqué dans la réponse immunitaire¹⁴. Cependant, d'autres études mettent en avant le fait que seule la sensibilité de détection de faibles parasitemies (< 200 parasites/μL) pourrait être affectée par ces variations génétiques. En effet, en cas de forte parasitemie, il n'existe pas de corrélation entre les performances des tests et le polymorphisme de HRP2¹⁵. Les techniques basées sur les éléments morphologiques du parasite nécessitent un personnel qualifié, un microscope et des bons colorants. Cela constitue un handicap dans les pays en voie de développement où il y a peu de microscopistes qualifiés. Plusieurs tests détectent les protéines spécifiques au *P. falciparum*, à savoir Histidine riche protéine II (HRP-2) et *Plasmodium* Lactate Déshydrogénase (pLDH). Mais certains facteurs peuvent affecter leur performance¹⁶. Le TDR à Pf-HRP-2 identifie toutes les infections à *P. falciparum* dans les globules rouges, mais sa positivité persiste jusqu'à une quinzaine de jours après l'élimination du parasite dans le sang. Tandis que le TDR à pLDH lui identifie toutes les formes de plasmodiums. C'est le meilleur test pour le suivi de la réponse parasitaire au traitement et la prédiction de l'échec thérapeutique. Cette protéine a une structure d'acide aminé qui ne subit pas de variation antigénique¹⁷. Dans la région pacifique de l'Asie, en Inde, au Madagascar, au Rwanda et en Ouganda, des études ont montrés que certaines souches de plasmodiums manquaient le gène codant l'HRP-2¹⁵. En 2010, une étude parrainée par l'OMS et FIND a constaté que certains parasites de l'espèce *Plasmodium falciparum* au Pérou n'avaient pas le gène pfhpr2 ; sans celui-ci, ils ne peuvent pas produire la HRP2 et ne peuvent donc pas être détectés par les tests se basant sur cette protéine. Cela a été le premier rapport confirmant l'absence du gène pfhpr2 chez le *P. falciparum*⁹. La délétion des gènes codant l'HRP-2, ainsi que la variation des séquences des certains acides aminés répétés, peuvent influencer la sensibilité de TDR basé sur cette protéine. La République Démocratique du Congo paie encore un lourd tribut dû à cette pathologie. Selon l'OMS, à chaque heure, "au moins 3 familles sont endeuillées à cause du paludisme"¹⁸. Ce phénomène amène à des résultats faux-négatifs de TDR basé sur la recherche de l'HRP-2. Les difficultés associées au TDR à HRP-2 sont liées à des variations génétiques et la persistance de l'antigène dans le sang après élimination des parasites. Des enquêtes menées à travers l'Afrique ont également observé une proportion variable de *P. falciparum* dépourvus du gène pfhpr2. La prévalence de cette mutation génétique varie d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays. Si ce phénomène se confirme, les achats de TDR et la prise en charge des cas devront être adaptées en conséquence¹³. L'amélioration des connaissances sur le paludisme en RDC permettra d'orienter les interventions de manière réfléchie et objective. Notre étude se veut déterminer la proportion de souches de *P. falciparum* dépourvues du gène pfhpr2 associé au TDR-HRP2 faux négatif.

II. Matériels Et Méthodes

C'est une étude descriptive transversale qui s'étend sur une période allant de mai à septembre 2018. Elle concerne les individus reçus durant la période de la recherche, sexe et âge confondus qui ont accepté de participer à l'étude. Les personnes ne remplissant pas les conditions précitées, étaient exclues de l'étude. Les sites de prélèvement étaient : dans la province du Haut-Katanga : Lubumbashi et KAPOLOWE, plus précisément à l'HGR/KAPOLOWE, à l'HGR/GECAMINES et à l'HGR/KENYA ; ainsi que dans la ville-province de Kinshasa, plus précisément au Centre Hospitalier LISUNGI, à l'Hôpital Provincial de KALEMBELEMBE et à l'Hôpital General de KINGASANI en République Démocratique du Congo. Les analyses de laboratoire étaient réalisées à l'Institut National des Recherches Biomédicales (INRB) à Kinshasa. L'échantillonnage était exhaustif avec un échantillon de 693 personnes, dont 353 à Kinshasa et 340 au Haut-Katanga. Le diagnostic de paludisme était fait par la technique de Goutte épaisse, le TDR-HRP2 et le PCR. Les analyses des données ont été réalisées grâce au logiciel SPSS 23.

III. Résultats

Sur les 353 individus qui ont accepté de participer à l'étude dans la ville de Kinshasa, les sujets féminins étaient représentés à hauteur de 53,5% contre 46,5% de sexe masculin, la tranche d'âge 0-5 ans était la plus observée avec 46,4% de cas, et la majorité provenait du Centre Hospitalier LISUNGI avec 39,7%. Le sexe ratio Femme/Homme était de 1,15. (Tableau 1)

Tandis qu'au Haut-Katanga, sur les 340 individus reçus, les sujets féminins sont représentés à hauteur de 56,2% contre 43,8% de sujets masculins, la tranche d'âge > 15 ans était la plus observée avec 50,9% de cas, et la majorité provenait de l'HGR/KAPOLOWE à 73,5%. Le sexe ratio Femme/Homme était de 1,28. (Tableau 2)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population (Ville de Kinshasa)

Variables	Effectifs (n =353)	%
1. Sexe :		
Féminin	189	53,5
Masculin	164	46,5
2. Age (ans) :		
0-5	164	46,4
6-10	37	10,5
11-15	42	11,9
> 15	110	31,2
3. Sites de prélèvement :		
C.H. LISUNGI	140	39,7
H.P. KALEMBELEMBE	123	34,8
H.G. KINGASANI	90	25,5

Tableau 2 : Caractéristiques de la population (Haut-Katanga)

Variables	Effectifs (n= 340)	%
I. Sexe :		
Féminin	191	56,2
Masculin	149	43,8
2. Age (ans) :		
≤ 5	72	21,1
6-10	56	16,5
11-15	39	11,5
> 15	173	50,9
3. Sites de prélèvement :		
HGR/KAPOLOWE	250	73,5
HGR/GECAMINES	40	11,8
HGR/KENYA	50	14,7

La zone de Kinshasa avait obtenu la fréquence de TDR à HRP-2 positif de 80 cas sur 353 (22,6%) et celle de Goutte Epaisse (GE) positive de 75 cas sur 353 (21,2%). La zone du Haut-Katanga avait obtenu la fréquence de TDR à HRP-2 positif de 153 cas sur 340 (45,0%) et celle de Goutte Epaisse (GE) positive de 127 cas sur 340 (37,4%). (Tableaux 3 et 4)

Tableau 3 : Résultats de Goutte Epaisse selon la zone endémicité

Zone	Positif		Négatif		N
	n	%	n	%	
Kinshasa	75	21,2	278	78,8	353
Haut-Katanga	127	37,4	213	62,6	340
Total	202	29,7	491	70,3	693

Tableau 4 : Résultats de TDR à HRP-2 selon la zone endémicité

Zone	Positif		Négatif		N
	n	%	n	%	
Kinshasa	80	22,6	273	77,4	353
Haut-Katanga	153	45,0	187	55,0	340
Total	233	33,6	460	66,4	693

Sur les 202 Gouttes Epaissees positives, après identification, il y a eu 190 cas (94,0%) de *Plasmodium falciparum*. (Tableau5)

Tableau 5 : Répartition des espèces plasmodiales identifiées selon la Goutte Epaisse

Espèces plasmodiales	N	%
P. falciparum	190	94,0
P. falciparum et P. malariae	7	3,5
P. malariae	5	2,5
Total	202	100,0

Sur les 190 individus avec Gouttes Epaissees positives au *Plasmodium falciparum*, nous avons observé 31 cas (16,3%) de faux négatifs (TDR-HRP2 négatif). (Tableau 6)

Tableau 6 : Résultats de TDR-HRP2 chez les individus avec Gouttes Epaissees positives à Plasmodium falciparum

Résultats	n	%
TDR-HRP2 positif	159	83,7
TDR-HRP2 négatif	31	16,3
Total	190	100,0

Le PCR réalisé sur les 31 échantillons faux négatifs au TDR-HRP2 pour la recherche de la présence du gène *pfhrp2* avait révélé 26 cas de délétion, soit 83,9%. La proportion de cas de délétion s'élevait à 100,0% au Haut-Katanga (soit 11 cas sur 11), tandis qu'elle était de 75,0% à Kinshasa (soit 15 cas sur 20). (Tableau 7)

Tableau 7 : Recherche du gène *pfhrp2* par PCR sur le 31 cas de Faux négatifs

Zone endémique	pfhrp2 Positif		pfhrp2 Négatif		Total
	n	%	n	%	
Kinshasa	5	25,0	15	75,0	20
Haut-Katanga	0	0,0	11	100,0	11
Total	5	16,1	26	83,9	31

IV. Discussion

OUSMANE A. et al. avaient obtenu 26 cas de faux négatifs de TDR-HRP2 sur 480 Gouttes Epaissees positives à Bamako au Mali, et l'amplification de la réaction en chaîne de polymérase (PCR) pour la région histidine-riche de répétition de ce gène était négatif dans près de la moitié (10 sur 22, soit 45,5%) de spécimens faux-négatifs disponibles, conformaient à la suppression spontanée¹⁹.

LINDA E. AMOAH avait révélé que l'exon 2 du gène *pfhrp2* a été défecté dans 18/54 (33,3%) à Accra au Ghana²⁰.

CHRISTINA T. KOZYCKI et al. avaient observé 370 échantillons avec le transformateur rotatif HRP2 faux-négatifs, dont 32 étaient négatifs pour le gène *pfhrp2* par la PCR, soit 8,6% de cas de délétion au Rwanda²¹.

Notre étude descriptive transversale réalisée dans deux zones endémiques en RDC, à propos de 353 individus dans la ville province de Kinshasa et 340 individus dans la province du Haut-Katanga, a révélé 31 cas de TDR-HRP2 faux négatifs pour le diagnostic du paludisme dont la PCR a décelé 26 cas, soit 83,9% de délétion du gène *pfhrp2*. La proportion de cas de délétion s'élevé à 100% au Haut-Katanga, soit 11 cas sur 11 ; contre 75% à Kinshasa, soit 15 cas sur 20.

Ces résultats s'avèrent bien supérieur à ceux des autres chercheurs^{19, 20, 21}.

V. Conclusion

Notre travail a montré que les souches de *Plasmodium falciparum* identifiées ont présenté une délétion de gènes codant pour les protéines HRP-2.

Cette délétion a une implication négative dans la prise en charge du paludisme. La fréquence assez importante des cas de délétion du gène *pfhrp2* lié au TDR-HRP2 faux négatifs observée dans notre étude est un sérieux problème de santé publique sur lequel les gouvernants doivent avoir un regard particulier.

Le Test Diagnostic Rapide à base de protéine HRP-2 en RDC présente une défaillance dans le diagnostic du paludisme.

Références

- [1]. World Health Organization. World Malaria Report. 2013, 1–286.

- [2]. OMS. Performance des tests de diagnostic rapide du paludisme – Bilan des résultats d'évaluation des produits par l'OMS : Séries 1–5 (2008–2013).2014.
- [3]. Université Médicale Virtuelle Francophone. Paludisme, Support de Cours (Version PDF). 2009.
- [4]. OMS. Rapport sur le paludisme dans le monde. Genève. 2019. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241502092/en/>
- [5]. Wilson, M. L. Laboratory diagnosis of malaria: conventional and rapid diagnostic methods. Arch Pathol Lab Med. 2013. 137, 805–811.
- [6]. Laurent, A., Schellenberg, J., Shirima, K., Ketende, S.C., Alonso, P.L., Mshinda, H., Tanner, M., and Schellenberg, D. Performance of HRP-2 based rapid diagnostic test for malaria and its variation with age in an area of intense malaria transmission in southern Tanzania. Malaria Journal 9, 294. 2010.
- [7]. LANGLOIS Anne--- Claire. Rôles et limites des tests de diagnostic Rapide du paludisme ; Mémoire de Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie ; Université de Pharmacie de Limoges ; Décembre 2014.
- [8]. OMS. Rapport 2015 de malaria du monde d'OMS 3..Genève; 2015. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malariareport-2015/report/en/>. Consulté 21 Fév. 2018.
- [9]. World Health Organization, FIND, CDC. Malaria Rapid Diagnostic Test Performance- Results of WHO product testing of malaria RDTs : Round 5 (2013). 2014. 1–144.
- [10]. Tiono, A.B., Ouédraogo, A., Diarra, A., Coulibaly, S., Soulama, I., Konaté, A.T., Barry, A., Mukhopadhyay, A., Sirima, S.B., and Hamed, K. Lessons learned from the use of HRP-2 based rapid diagnostic test in community-wide screening and treatment of asymptomatic carriers of Plasmodium falciparum in Burkina Faso. 2014. Malaria Journal 13, 30–39.
- [11]. Luchavez, J., Baker, J., Alcantara, S., and Belizario, V., Jr. Laboratory demonstration of a prozone-like effect in HRP2-detecting malaria rapid diagnostic tests: implications for clinical management. 2011. Malaria Journal.
- [12]. Abeku, T.A., Kristan, M., Jones, C., Beard, J., Mueller, D.H., Okia, M., Rapuoda, B., Greenwood, B., and Cox, J. Determinants of the accuracy of rapid diagnostic tests in malaria case management: evidence from low and moderate transmission settings in the East African highlands. 2008. Malaria Journal 7, 202.
- [13]. Baker, J., McCarthy, J., Gatton, M., Kyle, D.E., Belizario, V., Luchavez, J., Bell, D., and Cheng, Q. Genetic diversity of Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2 (PfHRP2) and its effect on the performance of PfHRP2-based rapid diagnostic tests. 2005. Journal of Infectious Diseases 192, 870–877.
- [14]. Deme, A.B., Park, D.J., Bei, A.K., Sarr, O., Badiane, A.S., Gueye, P.E.H.O., Ahouidi, A., Ndir, O., Mboup, S., Wirth, D.F. Analysis of pfhrp2 genetic diversity in Senegal and implications for use of rapid diagnostic tests. 2014. Malaria Journal 13, 34.
- [15]. Baker, J., Ho, M.-F., Pelecanos, A., Gatton, M., Chen, N., Abdullah, S., Albertini, A., Ariey, F., Barnwell, J., Bell, D. Global sequence variation in the histidine-rich proteins 2 and 3 of Plasmodium falciparum: implications for the performance of malaria rapid diagnostic tests. 2010. Malaria Journal 9, 129.
- [16]. Nathalie W.et al. Rapport sur le plan dans le monde, Genève. 2012-2013.
- [17]. Talman, A.M., Duval, L., Legrand, E., Hubert, V., Yen, S., Bell, D., Le Bras, J., Ariey, F., and Houze, S. Evaluation of the intra- and inter-specific genetic variability of Plasmodium lactate dehydrogenase. 2007. Malaria Journal 6, 140.
- [18]. Dieudonné MVUMBI. Place de la biologie moléculaire dans l'épidémiologie, le diagnostic et l'évaluation de la chimiorésistance du paludisme en République Démocratique du Congo Université de Kinshasa. 2017.
- [19]. Ousmane A. Koita et Coll. Suis J., Tests de diagnostic rapide faussement négatif pour le paludisme et suppression de la région répétée riche en histidine du gene hrp2, Trop Med Hyg. Février 2012.
- [20]. Linda E. Amoah. Plasmodium falciparum : Diversité de HRP2 et implication pour le pfhrp2 Test de diagnostic rapide du paludisme au Ghana. Coll. J malaire. 2016.
- [21]. Kozycki CT, Umulisa N, Rulisa S, et al. False-negative malaria rapid diagnostic tests in Rwanda: impact of Plasmodium falciparum isolates lacking hrp2 and declining malaria transmission. Malar J. 2017; 16:123.

Ngoy Nsenga O, et. al. "Délétion Du Gène Histidine Riche Proteine-2 Du Plasmodium falciparum en République Démocratique Du Congo." *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 16(3), (2021): pp. 07-12.